

СНЕГОВОЙ А. В., КОНОНЕНКО И. Б., ЛАРИОНОВА В. Б., МАНЗЮК Л. В.
SNEGOVOY A. V., KONONENKO I. B., LARIONOVA V. B., MANZYUK L. V.

Индивидуализация поддерживающей терапии (коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов)

Цитирование: Снеговой А. В., Кононенко И. Б., Ларионова В. Б., Манзюк Л. В. Индивидуализация поддерживающей терапии (коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов) // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 28–34.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-28-34

Эффективность противоопухолевой терапии зависит не только от применения современных лекарственных препаратов, но и от оптимального выполнения запланированного лечения. Роль поддерживающей терапии в плане комплексного лечения онкологических пациентов с каждым годом приобретает все большую значимость. Коррекция токсичности, нормализация физического, функционального и психоэмоционального состояния пациента при проведении противоопухолевого лечения требует индивидуализированного подхода.

Основная идея разработки калькуляторов по коррекции токсичности и симптомов болезни, ухудшающих качество жизни, предполагала создание мини опросника по ключевым критериям, которые определяют выбор поддерживающей терапии для каждого конкретного пациента с учетом демографических и клинических особенностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

персонализация, поддерживающая терапия, анемия, Г-КСФ, нейтропения, метастазы в кости, остеомодифицирующие агенты

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Снеговой Антон Владимирович, Кононенко Инесса Борисовна, Ларионова Вера Борисовна, Манзюк Людмила Валентиновна – ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, e-mail: anvs2012@gmail.com

Прогрессивное развитие лекарственной противоопухолевой терапии не решило проблему токсичности, которая остается одной из основных причин редукции дозы препаратов, удлинения интервалов между курсами и отмены терапии.

Современная концепция лекарственного лечения – это баланс между эффективностью и токсичностью. Анемия, нейтропения и тромбоцитопения являются основными нежелательными явлениями, которые ограничивают возможности химиотерапии. Важным аспектом успешного лечения онкологических больных также является профилактика осложнений основного заболевания. Развитие скелетных событий, связанных с костной системой (ССКС) у пациентов с метастазами в кости (патологические переломы, оперативные вмешательства, лучевая и радионуклидная терапия) могут привести к инвалидизации пациента и увеличению смертности [1].

В настоящее время существует широкий спектр препаратов для коррекции токсичности и профилактики осложнений, однако выбор необходимой тактики зависит от клинической ситуации и демографических особенностей пациентов, которые необходимо учитывать.

Именно с этой целью были созданы онлайн калькулятора. Создание онлайн калькуляторов проходило в несколько этапов:

1. Обновление алгоритмов по коррекции анемии и профилактике фебрильной нейтропении.
2. Создание алгоритма назначения остеомодифицирующих агентов.

3. Подготовка и клиническая апробация печатной версии калькуляторов в регионах РФ.
4. Разработка и апробация электронной версии.

ОБНОВЛЕНИЕ АЛГОРИТМОВ ПО КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Алгоритмы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по коррекции анемии и профилактике фебрильной нейтропении были обновлены и дополнены необходимой информацией с учетом современных данных международных исследований [2, 3].

Диагностика и лечение анемии в период химио- или химиолучевой терапии злокачественных опухолей является важным критерием успешного противоопухолевого лечения.

У онкологических больных анемия нередко выявляется уже на стадии диагностики: при неходжкинских лимфомах (НХЛ) у 32%, при опухолях матки и яичников – у 49% больных. Проведение лучевой терапии пациентам с опухолями центральной нервной системы ассоциируется с развитием анемии у каждого третьего пациента [4]. Наличие анемии до начала лечения является фактором неблагоприятного прогноза при раке почки и НХЛ. К неблагоприятным моментам относятся рецидив заболевания, снижение массы тела, лейкоцитоз, лимфопения, а также гематрансфузии в анамнезе в последние полгода. Развитию анемии могут способствовать сопутствующе-

щие заболевания почек, нарушение синтеза гемоглобина, железо- и витаминдефицитные состояния, а также осложнения, обусловленные опухолевым процессом: кровотечения, поражение костного мозга и т.д. По данным исследования ECAS (n=15367) частота анемии возрастает с увеличением числа курсов химиотерапии от 19.5% после 1 курса до 46.7 после 5 курса [4]. Частота и последствия анемии у онкологических больных определяют необходимость активных лечебных мероприятий, направленных на устранение этого осложнения с целью улучшения качества жизни пациентов и результатов противоопухолевой терапии. Залогом успешной коррекции анемии является правильный выбор патогномоничного лечения. Представленный в рекомендациях (RUSSCO) алгоритм, позволяет не только диагностировать причину развития анемии, но и правильно определить вид лечебной тактики.

Другим частым дозозимитирующим фактором при проведении химиотерапии является нейтропения. Проведенные исследования показали, что невыполнение программы лечения в связи с развитием этого вида гематологической токсичности приводит к снижению эффективности терапии и увеличению онкологической смертности. Инфекции, которые возникают в результате длительной нейтропении, чрезвычайно опасны. Наиболее тяжелым проявлением нейтропении IV степени является развитие фебрильной нейтропении (ФН), которая может привести к смерти от серьезных инфекций. Такие пациенты нуждаются в немедленной госпитализации и проведении эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия [5,6]. Затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФН, увеличивают общую стоимость лечения онкологических больных [7,8,9,10,11]. Внедрение с 1990 г. в клиническую практику рекомбинантных форм природного белка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволило решить ряд важных проблем в этом направлении [12].

В клинической практике существует две группы препаратов: филграстим (непегелированный Г-КСФ) и пэгфилграстим (физико-химическое соединение филграстима с полиэтиленгликолем). Пэгфилграстим – это Г-КСФ пролонгированного действия, который вводится 1 раз за цикл ХТ. Пролонгированное действие пэгфилграстима обусловлено его фармакокинетическими особенностями. За счет более крупного объема молекулы, препарат практически не выводится почками и поэтому дольше циркулирует в крови. Уникальный эффект саморегуляции обуславливает снижение концентрации пэг-филграстима в крови по мере увеличения нейтрофилов, которые осуществляют нейтрофил-опосредованный клиренс препарата [13,14,15].

Определение показаний и своевременное назначение рекомбинантных форм Г-КСФ достоверно снижает риск развития ФН, количество госпитализаций и смертность больных.

Оценка риска развития ФН в зависимости от режима химиотерапии, клинической ситуации и демографических данных пациентов, выбор кандидатов для проведения первичной или вторичной профилактики ФН, а также назначение наиболее рационального препарата является не простой задачей для клинического онколога.

Обновленные алгоритмы позволяют поэтапно, с учетом клинических данных, диагностировать непосредственную причину снижения показателей крови и выбрать патогномоничную терапию. При выборе препарата также учитываются демографические данные пациентов, которые могут служить факторами риска в развитии анемии или фебрильной нейтропении (рис. 1 и 2).

СОЗДАНИЕ АЛГОРИТМА НАЗНАЧЕНИЯ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

Создание специальных препаратов костно-направленного действия (бисфосфонаты, Деносумаб) значительно упро-

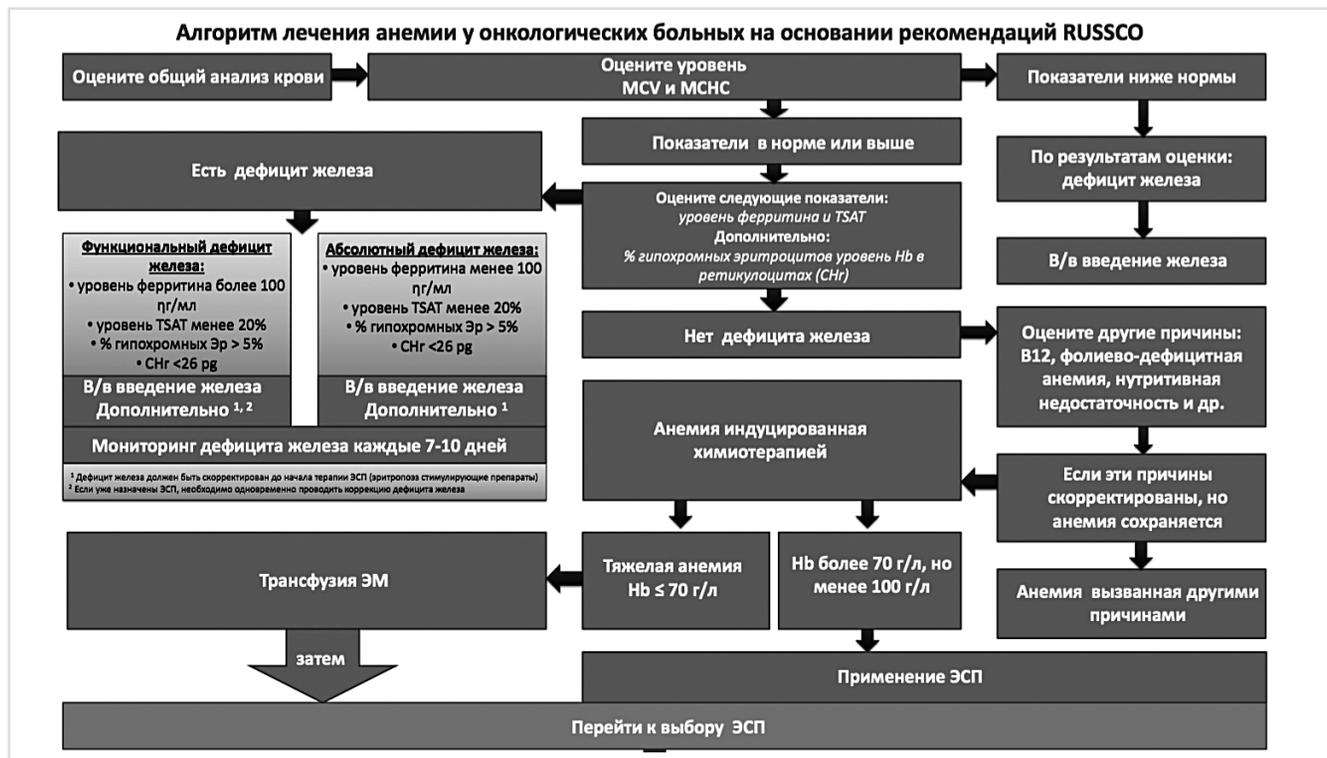


Рис. 1. Алгоритм для создания калькулятора по анемии

Общий алгоритм назначения Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении (ФН) (на основании рекомендаций RUSSCO)

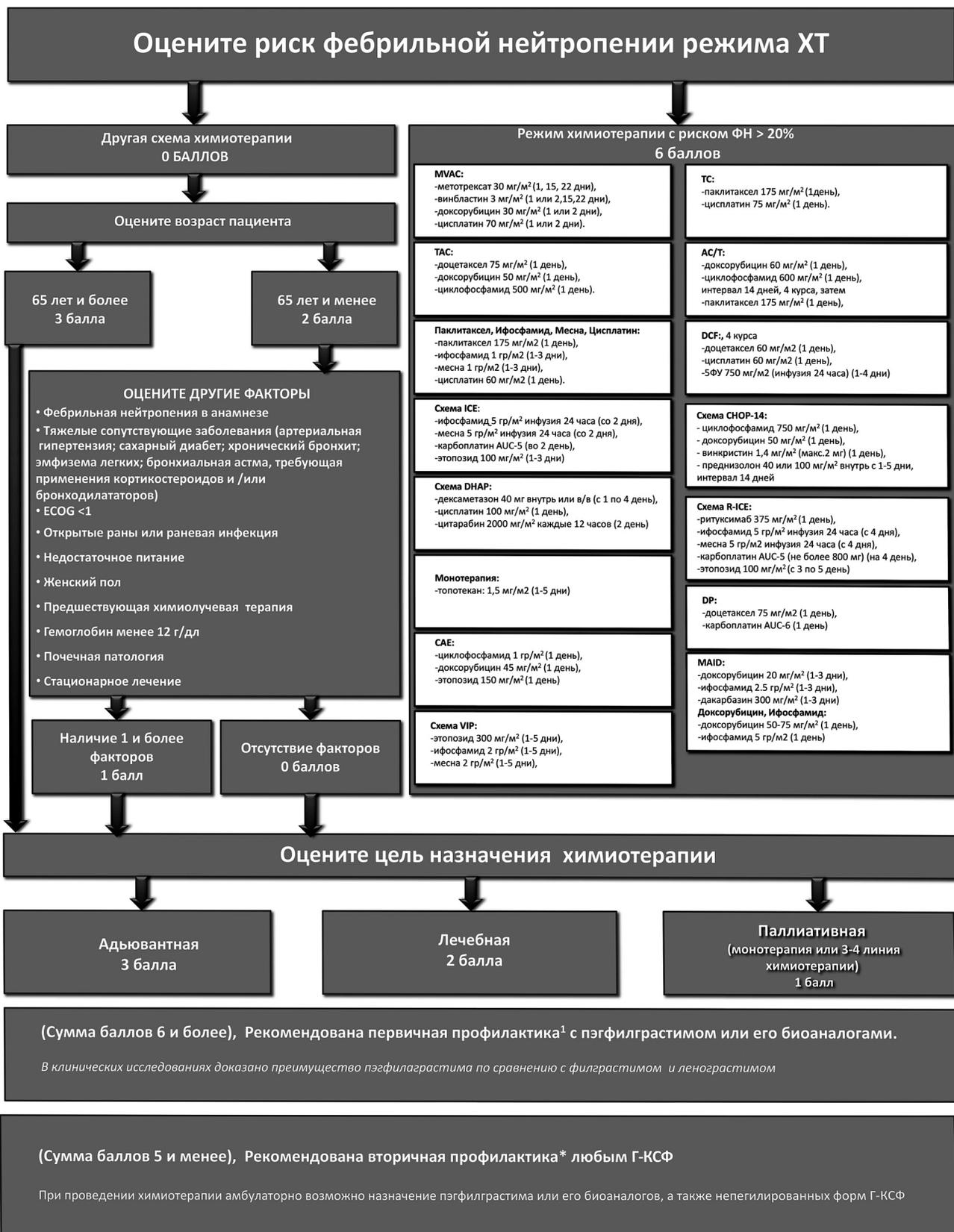


Рис. 2. Алгоритм для создания калькулятора по профилактике фебрильной нейтропении

Алгоритм назначения остеомодифицирующих агентов у пациентов с подтвержденными (рентгенологически, КТ) метастазами в кости

На основании рекомендаций RUSSCO

Оценить болевой синдром	Не принимает обезболивающих 2 балла
Количество метастатических очагов	1 или 2 1 балл
Наличие или угроза патологического перелома	НЕТ 2 балла
Оценить клиренс креатинина	Более 60 мл/мин 2 балла
Метастатические очаги локализируются в позвоночнике или костях таза?	НЕТ 0 баллов
Оценить наличие дополнительных факторов	1-3 фактора 0 баллов
<ul style="list-style-type: none"> - курение - применение кортикостероидов более 6 месяцев - постменопауза - отсутствие порта или центрального катетера - индекс массы тела < 20 кг/м² - возраст старше 65 лет 	
Рекомендации по сумме баллов: 10 и более баллов 9 и менее баллов Назначение деносумаба Назначение бифосфонатов	

Оценить дополнительные факторы риска:

Метастатическое заболевание	НЕТ 0 баллов
Низкий уровень гемоглобина перед началом химиотерапии < 110 г/л	НЕТ 0 баллов
Возраст старше 65 лет	НЕТ 0 баллов
Необходимость сохранения запланированной интенсивности лечения	НЕТ 0 баллов
Использование препаратов платины и гемцитабина или одновременное использование химиотерапии и таргетной терапии	НЕТ 0 баллов
Сопутствующая почечная патология	НЕТ 0 баллов
Амбулаторное лечение	НЕТ 0 баллов
Рекомендации по сумме баллов: 8 и более баллов 7 и менее баллов Рассмотреть возможность назначения дарбэпоэтина Любой из зарегистрированных эритропоэтинов	

Общий алгоритм назначения КСФ для профилактики фебрильной нейтропении (ФН)

На основании рекомендаций RUSSCO

Важно помнить!!! Индивидуальный риск фебрильной нейтропении следует оценивать перед каждым курсом химиотерапии

Оценить риск фебрильной нейтропении планируемого режима ХТ	МVAS и др.* 4 балла	
Оценить возраст	65 лет и менее 2 балла	
Оценить терапию	Адекватная	НЕТ 0 баллов
	С целью радикального лечения	НЕТ 0 баллов
	Лечебная (метастатический процесс)	НЕТ 0 баллов
Оценить другие факторы	Отсутствие факторов 0 баллов	
Рекомендации по сумме баллов: 6 и более баллов 5 и менее баллов Первичная профилактика Вторичная профилактика		
Выбор препарата: 9 и более баллов 8 и менее баллов ПЭГ-филграстим или его биоаналоги ПЭГ-филграстим или Г-КСФ		

*Фебрильная нейтропения, острый лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз с трансформацией в острый промиелоцитарный лейкоз

Рис. 3. Печатная версия калькуляторов

стило задачу химиотерапевтов, хирургов и радиологов при выборе адекватной лечебной тактики для пациентов с метастазами в кости. Появилась возможность проводить профилактику костных осложнений, что значительно улучшило показатель выживаемости данной категории пациентов. Прогрессивное развитие таргетной терапии позволило создать следующее поколение препаратов в группе остеомодифицирующих агентов с принципиально другим механизмом действия, такого как Деносумаб.

Интегральный анализ трех рандомизированных клинических исследований 3 фазы, выполненных по одному дизайну (Деносумаб vs Золедроновая кислота), и включивший 5726 пациентов установил, что Деносумаб достоверно снижает риск развития первого ССК на 17% ($p < 0,001$) и последующих костных событий на 18% ($p < 0,001$) при различных типах опухолей [16]. При лечении Деносумабом отмечено достоверно более значимое уменьшение болевого синдрома по сравнению с контролем ($p < 0,01$) [16]. С учетом некоторых различий по спектру активности и токсичности препаратов костно-направленного действия выбор зависит от интенсивности болевого синдрома, количества и локализации метастатических очагов, угрозы перелома, клиренса креатинина. Исключение или наличие дополнительных факторов таких как: курение, применение кортикостероидов более 6 месяцев, постменопауза, отсутствие порта или центрального катетера, индекс массы тела менее 20 кг/м², возраст старше 65 лет позволяет сделать выбор остеомодифицирующего препарата более рациональным и персонализированным.

ПОДГОТОВКА И КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ ПЕЧАТНОЙ ВЕРСИИ КАЛЬКУЛЯТОРОВ В РЕГИОНАХ РФ

Разработанные алгоритмы послужили информационной базой для создания печатной версии калькулятора.

Клиническая апробация печатной версии калькуляторов (рис 3) была выполнена группой экспертов по поддерживающей терапии из различных регионов РФ (рис 4). В течение нескольких месяцев участники экспертной группы тестировали печатные версии калькуляторов.

Следующим этапом апробации было проведение онлайн опроса, в котором участвовали эксперты и доктора из различных регионов РФ. Обсуждались вопросы, касающиеся удобства работы с калькуляторами, доступность использования их в рутинной клинической практике.

В процессе обсуждения был сделан акцент на то, как важно и необходимо для практического онколога получить инструмент, который поможет сократить время в повседневной работе при выборе поддерживающей терапии для каждого конкретного пациента.

14 мая 2015 в рамках Первой конференции RUSSCO "Поддерживающая терапия в онкологии" состоялось заседание разработчиков калькуляторов и экспертной группы (рис.4). Были представлены результаты голосования и принято решение по созданию электронной версии калькуляторов на основании одобренных печатных вариантов (рис. 5, 6, 7).

№	ФИО	Город
1	Тыренко Вадим Витальевич	СПБ
2	Алексеев Сергей Михайлович	СПБ
3	Манихас Алексей Георгиевич	СПБ
4	Потапов Юрий Николаевич	Воронеж
5	Владиминова Любовь Юрьевна	Ростов на Дону
6	Владимиров Владимир Иванович	Пятигорск
7	Николаева Надежда Владимировна	Ростов на Дону
8	Печеный Александр Петрович	Орел
9	Король Валентина Вячеславовна	Кострома
10	Бричкова Ольга Юрьевна	Саратов
11	Егорова Ольга Рудольфовна	Оренбург
12	Королева Ирина Альбертовна	Самара
13	Титова Ирина Николаевна	Красноярск
14	Гольдберг Виктор Евгеньевич	Томск
15	Феоктистова Полина Сергеевна	Нижевартовск
16	Сакаева Дина Дамировна	Уфа
17	Демидов Сергей Михайлович	Екатеринбург
18	Ральчненко Карина Владимировна	Сургут
19	Белоногов Александр Владимирович	Москва
20	Возный Эдуард Кузьмич	Москва
21	Тюрина Наталья Геннадиевна	Москва
22	Варламова Светлана Евгеньевна	Москва
23	Валкин Дмитрий Львович	Москва
24	Хасанов Рустем Шамильевич	Казань
25	Лазарев Александр Федорович	Барнаул

Рис. 4. Участники экспертной группы

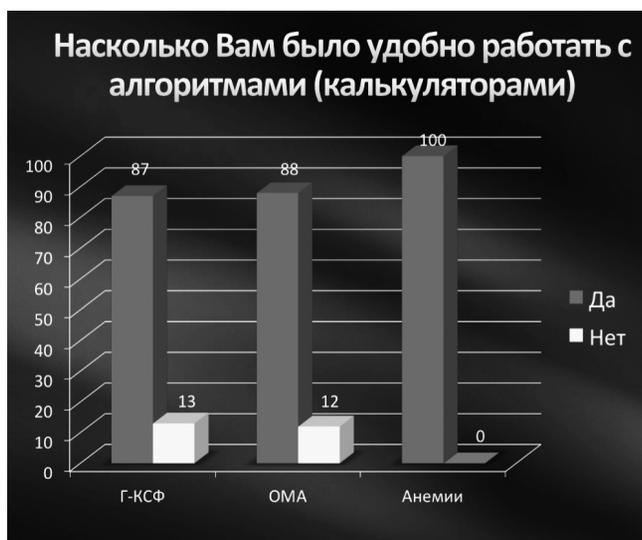


Рис. 5. Результаты опроса

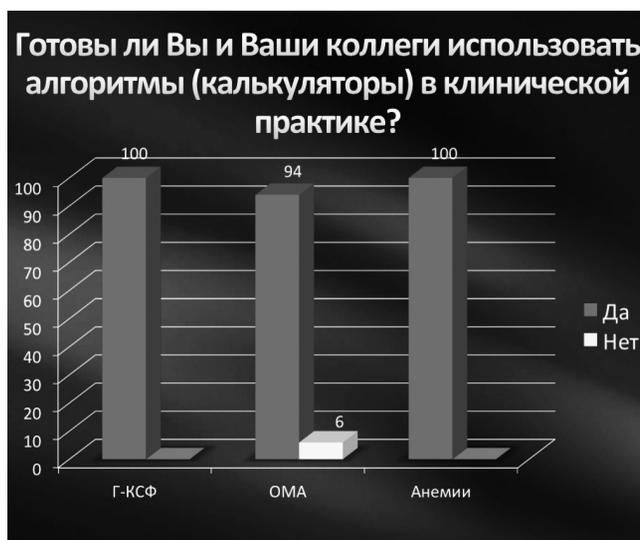


Рис. 6. Результаты опроса

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ

В электронную версию калькуляторов была внесена дополнительная информация с учетом рекомендаций RUSSCO, позволяющая пошагово отвечать на вопросы для получения окончательного результата по выбору тактики лечения. Экспертной группой было принято решение использовать бальную си-

стему для оценки тестируемых факторов. Выбор терапии для каждого конкретного пациента определялся в зависимости от полученной суммы баллов. При этом максимальное значение соответствовало проведению более интенсивных методик. Также был создан глоссарий и обучающий модуль, позволяющий онкологу получить дополнительную информацию по этим разделам. Аналогично апробации печатной версии

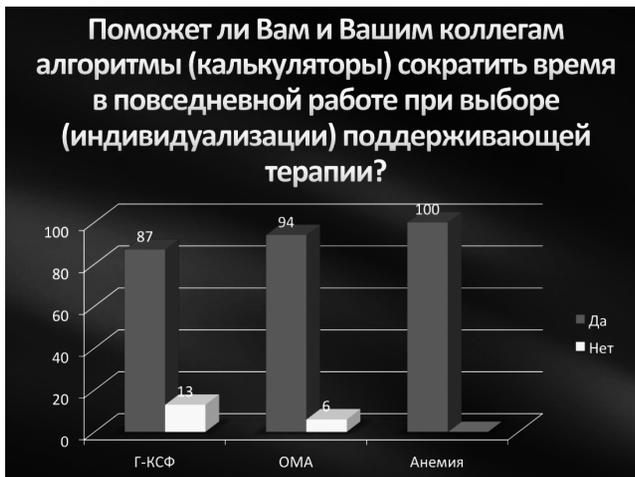


Рис. 7. Результаты опроса

проводилась оценка электронных калькуляторов. Участники экспертной группы получили доступ для тестирования. По результатам полученных отзывов электронные версии калькуляторов были одобрены и размещены на сайте: www.rosoncowsweb.ru, в разделе рекомендации (рис.8)). Уникальность калькуляторов претендует на получение патента для данной разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессивное развитие и внедрение в клиническую практику поддерживающей терапии происходит одновременно с развитием противоопухолевой терапии. Залогом успешного лечения онкологических пациентов может быть только персонализированный и мультидисциплинарный подход. В связи с этим создание подобных калькуляторов является актуальным и важным инструментом для выбора более рациональной и эффективной тактики лечения.

RUSSCO oncology.ru®

Об обществе | Мероприятия | Рабочие группы | Газета | Журнал | Общественная деятельность

▶ Архив выступлений и публикаций

▶ Рекомендации

- ▶ Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей RUSSCO
- ▶ Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO
- ▶ Рекомендации для медперсонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами
- ▶ По нозологиям и состояниям
- ▶ Зарубежные

▶ Врач и закон

▶ Обучение по химиотерапии

▶ Вакансии

▶ Клинические исследования

▶ Онкологические ресурсы в сети

▶ Гранты и конкурсы

▶ Библиотека

Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO

Практические рекомендации:

- АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
- ТОШНОТА И РВОТА
- ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ
- Г-КСФ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ
- ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
- ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ
- КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ
- ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ EGFR
- НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА
- ОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
- ЭКСТРАВАЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ
- СИНДРОМ АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ

WEB-RUSSCO онлайн калькулятор:

- Алгоритм лечения анемии у онкологических больных
- Алгоритм назначения Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении (ФН)
- Алгоритм назначения остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости

Рис. 8. Страница с калькуляторами на сайте RUSSCO

ЛИТЕРАТУРА

1. Практические рекомендации по клиническому применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами злокачественных опухолей в кости, <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2-03.pdf>
2. Практические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2-01.pdf>
3. Практические рекомендации по назначению г-ксф с целью профилактики развития фебрильной нейтропении <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2-04.pdf>
4. Cancer- and chemotherapy-induced anemia [электронный ресурс] //NCCN Guidelines.– v2.2011 – URL: <http://www.nccn.org> (дата обращения 20.08.2010).
5. Caggiano V., Weiss R. V., Rickert T. S. et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy // *Cancer*. 2005. Vol. 103. P. 1916–1924.
6. Kuderer N. M., Dale D., Crawford J., Lyman G. H. The impact of febrile neutropenia in hospitalized cancer patients: morbidity, mortality, and cost // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 14 S.
7. Shayne M., Crawford J., Dale D. et al. For the ANC Study Group: Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy // *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2006. Vol. 100. P. 255–262.
8. Skipper H. E. Kinetics of Mammary Tumor Cell Growth and Implications for Therapy // *Cancer*. 1971. Vol. 28. P. 1479.
9. Dale D., Crawford J. et al. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review // *Proceedings Amer. Society Clin. Oncol.* 2001. Vol. 20. P. 410a. Abstract.
10. Aapro M. S., Cameron D. A. et al. The European Organisation for Research and. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. P. 2433–2453.
11. Smith T. J., Khatcheressian J. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based, clinical practice guideline // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 3187–3205, Vol. 28. P. 1479.
12. Bronchud M. H., Potter M. R., Morgenstern G. et al. In vitro and in vivo analysis of the effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients // *Br. J. Cancer*. 1988. Vol. 58. № 1. P. 64–69. Bennett C. L., Djulbegovic B, Norris L. B., Armitage J. O. Colony-Stimulating Factors for Febrile Neutropenia during Cancer Therapy // *N. Engl. J. Med.* Vol. 368. P. 12.
13. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEGmetHuG-CSF, Neulasta) // *Curr. Pharm. Des.* 2004. Vol. 10. P. 1235–1244.
14. Molineux G. Pegfilgrastim: using pegylation technology to improve neutropenia support in cancer patients // *Anticancer. Drugs*. 2003. Vol. 14. P. 259–264.
15. Johnston E., Crawford J., Blackwell S. et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 13. P. 2522–2528.
16. Stopeck AT et al. “Denosumab Compared with ZA for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast Cancer” *JCO.*, 29, 7101, 2010.